

МИКРОСТРУКТУРА РОГОВИЦЫ ПРИ ЭНДОКРИННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИИ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ РЕТРАКЦИИ ВЕРХНЕГО ВЕКА

Л.К.Аникина^{1,2}, С.Ю. Астахов¹, В.В.Потемкин^{1,2}, Т.С. Варганова², М.Эзугбая³

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

² Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская многопрофильная больница №2», 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., 5

³ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Диагностический Центр №7» (глазной) для взрослого и детского населения, 191028, г. Санкт-Петербург, ул. Моховая, 38

Резюме

Введение. Благодаря распространению конфокальной микроскопии у пациентов с эндокринной офтальмопатией (ЭОП) обнаружено снижение плотности клеток различных слоев роговицы и количества нервных волокон по сравнению со здоровыми лицами. Целью исследования является изучение изменения микроструктуры роговицы до и после хирургического лечения ретракции верхнего века, ассоциированной с ЭОП.

Материалы и методы. В исследование были включены пациенты с РВВ века на фоне ЭОП с отечным экзофтальмом. 28 пациентам (45 глаз) была выполнена полнослойная блефаротомия с удлинением верхнего века аллоплантом для пластики век (группа I), 18 пациентам (22 глаза) с малой степенью ретракции верхнего века – экстирпация верхней тарзальной мышцы (группа II). Конфокальную микроскопию проводили до и через 6 месяцев после операции.

Результаты. Через 6 месяцев после операции в обеих группах не было выявлено статистически значимых изменений таких показателей конфокальной микроскопии роговицы, как плотность клеток эпителия и степень их десквамации, плотность кератоцитов передней стромы, складки боуменовой мембраны и стромы, гиперрефлективные включения, длина и плотность волокон суббазального нервного сплетения, выраженность гранулеподобных включений.

Выводы. Хирургическое лечение ретракции верхнего века, ассоциированной с эндокринной офтальмопатией, не оказывает значимого влияния на микроструктуру роговицы по данным конфокальной микроскопии.

Ключевые слова: эндокринная офтальмопатия, ретракция верхнего века, синдром сухого глаза, глазная поверхность, конфокальная микроскопия

Для корреспонденции: Аникина Лилия Камилевна, lily-sai@yandex.ru

CORNEAL MICROSTRUCTURE IN THYROID EYE DISEASE PATIENTS AFTER UPPER EYELID RETRACTION SURGERY

L.K. Anikina^{1, 2}, S.Yu. Astakhov¹, V.V. Potemkin^{1,2}, T.S. Varganova², M. Ezugbaya³

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation; 197022, St. Petersburg, Lva Tolstogo St., 6-8;

² St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution "City Multifunctional Hospital No. 2" 194354, St. Petersburg, Uchebny Pereulok, 5.

³ St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution «Diagnostic center No. 7» (ocular) for adult and child population 191028, St. Petersburg, Mokhovaya st., 38

Resume.

Background. Due to the widespread use of confocal microscopy in patients with thyroid eye disease (TED), a decrease in the cell density of various corneal layers and the number of nerve fibers compared to healthy individuals has been detected. The aim of the study is to investigate the changes in corneal microstructure before and after surgical treatment of upper eyelid retraction associated with TED.

Materials and Methods. The study included patients with upper eyelid retraction due to TED with edematous exophthalmos. Full-thickness blepharotomy with upper eyelid lengthening using an alloplant for eyelid reconstruction was performed on 28 patients (45 eyes) (Group I), and upper tarsal muscle extirpation was performed on 18 patients (22 eyes) with mild upper eyelid retraction (Group II). Confocal microscopy was conducted before and six months after the operation.

Results. Six months after the operation, in both groups, no statistically significant changes were observed in such confocal microscopy parameters of the cornea as epithelial cell density and desquamation degree, anterior stromal keratocyte density, Bowman's membrane and stromal folds, hyperreflective inclusions, length and density of subbasal nerve plexus fibers, and the presence of granular-like inclusions.

Conclusion. Surgical treatment of upper eyelid retraction associated with TED does not have a significant impact on corneal microstructure according to confocal microscopy data.

Keywords: thyroid eye disease, upper eyelid retraction, dry eye syndrome, ocular surface, confocal microscopy

Введение. Хорошо известно, что многие пациенты с эндокринной офтальмопатией (ЭОП) имеют синдром сухого глаза [1-3], к развитию которого ведут как усиление испарения слезы, так и уменьшение слезопродукции [4, 5]. Также у пациентов с ЭОП были выявлены изменения состава слезы и повреждение слезной железы [4, 6-8]. Помимо этого, ретракция век и экзофтальм ведут к механическому повреждению глазной поверхности в процессе моргания. О возникновении экспозиционной кератопатии сообщается у 40-72% пациентов с ЭОП [9].

Конфокальная микроскопия позволяет изучить микроструктурные изменения роговицы *in vivo* [10]. С помощью данного метода у пациентов с ЭОП обнаружено снижение плотности клеток различных слоев роговицы (поверхностный эпителий, базальная мембрана, передняя и задняя строма) и количества нервных волокон по сравнению со здоровыми лицами [11, 12].

L.Q. Wu с соавт. при детальной оценке нервных волокон роговицы у пациентов с ЭОП обнаружили следующие изменения: снижение плотности нервных волокон и их ветвей, уменьшение их длины, ширины и площади, а также фрактальных размеров (показателя пространственной потери нервных волокон). Помимо этого, плотность нервных волокон и фрактальные размеры были ниже у пациентов в активной фазе ЭОП по сравнению с неактивной. Также была обнаружена корреляция изучаемых параметров нервных волокон (кроме их ширины) с покраснением и отеком век, инъекцией и отеком конъюнктивы, отеком слезного мясца, средним баллом OSDI, временем разрыва слезной пленки, тестом Ширмера I, чувствительностью роговицы и окрашиванием ее флюоресцеином [13].

Ретракция верхнего века (РВВ) является наиболее частым симптомом эндокринной офтальмопатии. Несомненно, представляет интерес изучение изменения микроструктуры роговицы до и после хирургического лечения РВВ.

Цель: оценка результатов конфокальной микроскопии роговицы до и после хирургического лечения ЭОП-ассоциированной РВВ.

Материалы и методы. В исследование были включены пациенты, госпитализированные для хирургического лечения ретракции верхнего века (РВВ), ассоциированной с ЭОП. Группу I составили 28 пациентов (45 глаз), которым была выполнена полнослойная блефаротомия с имплантацией спейсера (аллоплант для пластики век alloplant®, Россия) по методике, разработанной Потемкиным В.В. с соавт. (патент «Способ лечения ретракции верхнего века, вызванной эндокринной офтальмопатией», регистрационный номер заявки 2023133645 от 12.12.2023), пациентам группы II (18 человек, 22 глаза) проведена экстирпация верхней тарзальной мышцы (операция описана S. Ven с соавт. [14]. До и после операции все пациенты получали инстилляции препаратов гиалуроновой кислоты без консервантов. Режим терапии не менялся после хирургического лечения. Характеристики групп представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Характеристика групп исследования

Характеристика выборки	Группа I	Группа II	Значимость, p
Возраст, лет ($M \pm \sigma$)	48,17 $\pm$ 7,76	49,36 $\pm$ 18,38	0,303
Пол	Мужчины 3,57% (1 пациент) Женщины 96,43% (27 пациентов)	Женщины 100%	1,0
Длительность заболевания щитовидной железы, лет (Med [Q1; Q3])	3,5 [2; 7]	2 [2; 6]	0,054
Балл CAS (Med [Q1; Q3])	0 [0; 1]	0 [0; 1]	0,728
Экзофтальм, мм ($M \pm \sigma$)	18,18 $\pm$ 2,84	18,43 $\pm$ 2,07	0,728
Степень РВВ, мм (Med [Q1; Q3])	4 [3; 6]	3 [2; 4]	0,039

Степень РВВ определяли по расстоянию от фактического положения ресничного края века до нормы (на 2 мм ниже верхнего лимба).

Всем пациентам до операции и через 6 месяцев после нее выполняли конфокальную микроскопию роговицы с помощью Ростокского роговичного модуля (Rostock Cornea Module, RCM), установленного на Гейдельбергский

сканирующий лазерный офтальмоскоп (Heidelberg Retina Tomographer 3, HRT3, Heidelberg Engineering GmbH, Germany). Для анализа использовали три наиболее четких изображения каждого из следующих слоев: поверхностный эпителий, слой базальных клеток эпителия, слой суббазальных нервных волокон, передняя строма и задняя строма. Анализировали прямые en face изображения, косые срезы использовали только для оценки степени десквамации поверхностного эпителия.

Степень десквамации поверхностного эпителия роговицы, плотность клеток эпителия, складки боуменовой мембраны, плотность кератоцитов стромы роговицы, гиперрефлективные включения и выраженность клеток Лангерганса оценивали по алгоритму, разработанному Потемкиным В.В. с соавт. [10]. Длину и плотность основных нервных волокон, а также их отростков анализировали с помощью программного обеспечения Liner 1.1.

Статистическую обработку данных производили в программе SPSS Statistics V.26.0. Для сравнения результатов использовали t-критерий Стьюдента и критерий Вилкоксона. При $p < 0.05$ различия считали статистически значимыми.

Результаты.

В обеих группах отмечалось значимое уменьшение РВВ уже к 1 неделе наблюдения. В группе I при сравнении с дооперационными значениями во все сроки контрольных осмотров РВВ была значительно меньше ($p < 0,001$). В группе II через 3 и 6 месяцев присутствовала тенденция к уменьшению степени РВВ, хотя и статистически незначимая ($p = 0,063$), вероятно, из-за влияния большого количества пациентов с недостаточным уменьшением РВВ, которые позднее были реоперированы методом полнослойной блефаротомии. Значения РВВ в группах представлено в таблице 2.

Таблица 2.

Степень ретракции верхнего века (мм) в группах исследования в различные сроки наблюдения (Med [Q1; Q3]), значение p приведено при сравнении с дооперационными показателями

Срок наблюдения	Группа I	Значимость, р	Группа II	Значимость, р
До операции	4 [3; 6]		3 [2; 4]	
Через 1 неделю	1 [0; 1]	<0,001	0,25 [0; 1]	0,001
Через 3 месяца	1 [0; 3]	<0,001	1 [0; 2]	0,063
Через 6 месяцев после операции	1 [0; 2]	<0,001	1 [0; 2]	0,063

На рисунке 1 представлена фотография пациента из группы I до и через 6 месяцев после хирургического лечения, на рисунке 2 – пациента из группы II.

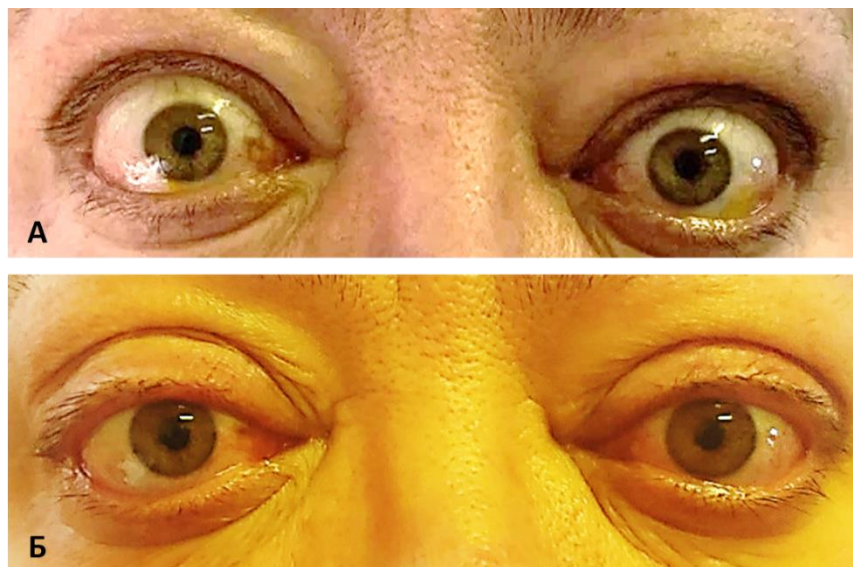


Рисунок 1 - пациент из группы I: А –до операции, Б – через 6 месяцев после хирургического лечения

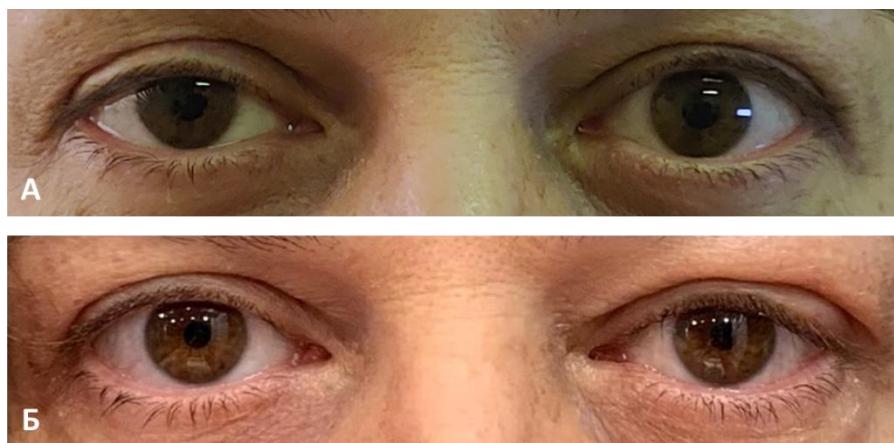


Рисунок 2 - пациент из группы II: А –до операции, Б – через 6 месяцев после хирургического лечения

В таблицах 3 и 4 представлены данные конфокальной микроскопии роговицы пациентов групп исследования.

Таблица 3.

Данные конфокальной микроскопии пациентов группы I (Med [Q1; Q3]).

Параметр	Группа I, до операции	Группа I, через 6 месяцев после операции	Значимость, р
Степень десквамации клеток эпителия (баллы)	2 [1;3]	2 [1;2]	0,852
Плотность клеток эпителия (кл/мм ²)	3721,88 [2853,13; 4245,31]	3696,88 [2787,5; 3784,38]	0,710
Складки боуменовой мембраны (баллы)	2,5 [1; 3]	2,5 [1; 3]	1,0
Плотность кератоцитов передней стромы (кл/мм ²)	518,75 [226,56; 646,88]	462,5 [245,34; 589,06]	0,615
Стромальные складки (баллы)	2,5 [1,75; 3]	2 [1,75; 3]	1,0

Гиперрефлексивные включения (баллы)	2 [1;3]	2 [1,75;3]	0,841
Клетки Лангерганса (баллы)	1 [1; 2,25]	2,5 [1; 3]	0,967
Длина основных нервных волокон (мм/мм ²)	26,49 [14,22; 48,58]	29,48 [21,06; 49,58]	0,208
Плотность основных нервных волокон (волокну/мм ²)	5 [4,5; 7,25]	6 [5; 7,5]	0,513
Длина отростков нервных волокон (мм/мм ²)	17,61 [7,18; 22,88]	14,02 [6,11; 22,07]	0,271
Плотность отростков нервных волокон (волокну/мм ²)	7,5 [2; 9]	7 [3,75; 9]	0,138
Выраженность гранулеподобных включений (баллы)	1 [1; 2,25]	2 [1; 3]	0,743

Таблица 4.

Данные конфокальной микроскопии пациентов группы II (Med [Q1; Q3]).

Параметр	Группа II, до операции	Группа II, через 6 месяцев после операции	Значимость, p
Степень десквамации клеток эпителия (баллы)	1,5 [1; 2,25]	1,5 [1; 2,25]	1,0
Плотность клеток	4456,25 [3303,13; 5909,38]	4334,38 [2695,31; 5400]	0,081

эпителия (кл/мм ²)			
Складки боуеновой мембраны (баллы)	2,5 [1,75; 3]	2,5 [1,75; 3]	1,0
Плотность кератоцитов передней стромы (кл/мм ²)	568,75 [528,13; 609,38]	496,88 [475; 599,06]	0,204
Стромальные складки (баллы)	2 [1; 2,25]	2 [1; 2,25]	1,0
Гиперрефлективные включения (баллы)	1,5 [1; 2,25]	2,5 [1,75; 3]	0,967
Клетки Лангерганса (баллы)	2 [1; 3]	2 [1,75; 3]	0,852
Длина основных нервных волокон (мм/мм ²)	39,54 [27,8; 56,85]	43,08 [28,15; 60,94]	0,138
Плотность основных нервных волокон (волокну/мм ²)	7 [5,75; 9]	6,5 [5; 9]	0,334
Длина отростков нервных волокон (мм/мм ²)	17,4 [15,62; 32,23]	18,41 [13,05; 35,44]	0,711
Плотность отростков нервных волокон (волокну/мм ²)	6,5 [5,75; 9]	5 [5; 7,5]	0,227
Выраженность гранулеподобных включений (баллы)	2 [1; 3]	1,5 [1; 2,25]	0,481

Данные конфокальной микроскопии свидетельствуют об отсутствии влияния хирургического лечения РВВ на микроструктуру роговицы, включая плотность клеток эпителия (рисунок 3), складки боуеновой мембраны (рисунок 4), кератоцитов передней стромы и состояние суббазального нервного сплетения (рисунок 5).

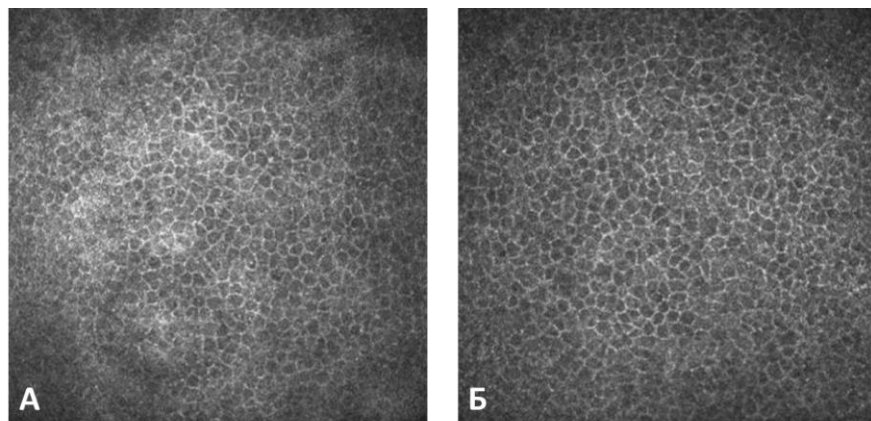


Рисунок 3 - передний эпителий роговицы пациента из группы I: А – до операции; Б – через 6 месяцев после операции

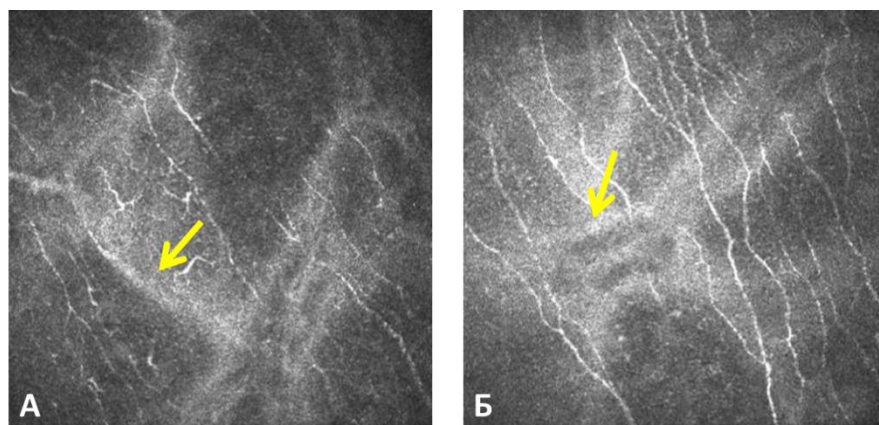


Рисунок 4 - складки боуеновой мембраны роговицы (желтые стрелки) пациента из группы I: А – до операции; Б – через 6 месяцев после операции

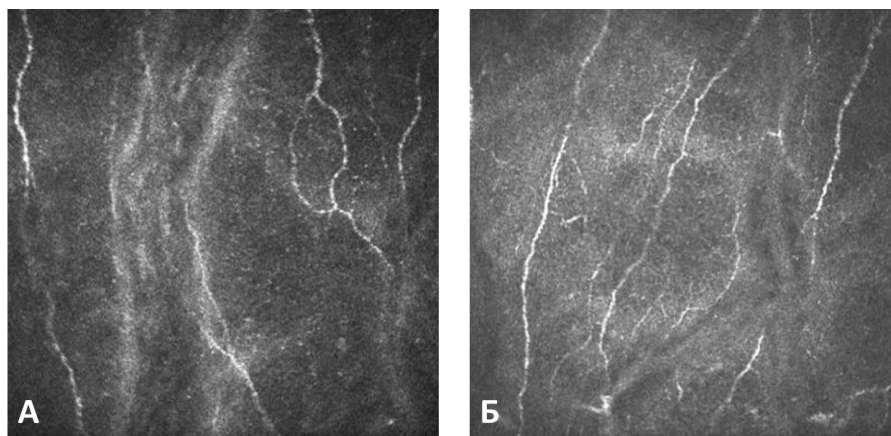


Рисунок 5 - редуцированное суббазальное нервное сплетение роговицы пациента из группы I: А – до операции; Б – через 6 месяцев после операции

Обсуждение

В доступной литературе отсутствуют исследования влияния хирургического лечения ретракции верхнего века при ЭОП на микроструктуру роговицы. Тем не менее, описаны следующие изменения у пациентов с заболеваниями щитовидной железы без глазных проявлений. При болезни Грейвса обнаружено значительное снижение толщины эпителия роговицы по сравнению со здоровыми лицами, при этом у пациентов, страдающих ЭОП, толщина эпителия роговицы не отличалась от измерений, полученных у пациентов с болезнью Грейвса, но не имеющих орбитопатии [15]. Также интересно, что в роговицах пациентов на ранней стадии болезни Грейвса при отсутствии ЭОП было обнаружено снижение плотности базального эпителия и суббазального нервного сплетения при повышении извитости нервных волокон, и была описана корреляция тяжести симптомов гипертиреоза с временем разрыва слезной пленки (отрицательная) и окрашиванием глазной поверхности лиссаминовым зеленым (положительная) [16].

Существует лишь небольшое количество исследований, посвященных изучению изменений в состоянии поверхности глаза после хирургического лечения РВВ у пациентов с ЭОП. В 2002 году J-L. George с соавт. обнаружили, что у пациентов, которым была проведена экстирпация верхней тарзальной

мышцы, происходит снижение слезопродукции по результатам теста Ширмера I. В 7 из 12 случаев, когда операция была проведена по функциональным показаниям, и в 4 из 27 случаев, когда хирургическое лечение проводилось для косметической коррекции, наблюдалось снижение слезопродукции [17].

В исследовании A.C.P. Goncalves и соавт. проводили сравнение состояния слёзной пленки через 6 месяцев после выполнения двух различных операций у пациентов. Первая группа прошла трансконъюнктивальную экстирпацию верхней тарзальной мышцы, вторая – полнослойную блефаротомию. Результаты исследования показали, что у всех пациентов наблюдалось улучшение по опроснику OSDI, однако результаты теста Ширмера I и пробы Норна не отличались ни между группами, ни от дооперационных значений [18].

В ходе ранее проведенных нами исследований было показано, что объективные показатели состояния глазной поверхности [19] после хирургической коррекции PVB у пациентов с ЭОП не изменились, однако мы ожидали обнаружить динамику микроструктурных параметров роговицы по данным конфокальной микроскопии, связанную с уменьшением площади экспонирования и испарения слезной пленки.

Вывод

Полученные результаты и данные литературы позволяют предположить, что основной вклад в повреждение глазной поверхности и нарушение микроструктуры роговицы вносит аутоиммунный процесс при болезни Грейвса, а не симптомы ЭОП, что следует учитывать при планировании хирургического лечения таких пациентов. Так, не стоит рассчитывать на улучшение состояния глазной поверхности после восстановления положения верхнего века, и необходимо продолжение терапии синдрома «сухого глаза» в прежнем объеме.

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Список литературы

1. Bartley G.B., Fatourehchi V., Kadrmas E.F., et al. Long-term follow-up of Graves ophthalmopathy in an incidence cohort. *Ophthalmology*. 1996; 103(6): 958-962. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(96\)30579-4](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(96)30579-4)
2. Бровкина А.Ф., Стешенко О.Н., Жукова О.Д. Формирование синдрома сухого глаза у больных эндокринной офтальмопатией. *Офтальмология*. 2014; 11(4): 26-31. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2014-4-26-31>
3. Сафонова Т.В., Груша Я.О., Федоров А.А., Исмаилова Д.С. Синдром «сухого глаза» и тяжёлые поражения роговицы у больных с эндокринной офтальмопатией. *Врач*. 2009; 3: 72-76.
4. Gilbard J.P., Farris R.L. Ocular surface drying and tear film osmolarity in thyroid eye disease. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1983; 61(1): 108-116. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.1983.tb01401.x>
5. Бровкина А.Ф., Мослехи Ш.Х. Синдром сухого глаза у больных эндокринной офтальмопатией. *Офтальмологические ведомости*. 2008; 1(4): 29–35
6. Khalil H.A., De Keizer R.J., Bodelier V.M., Kijlstra A. Secretory IgA and lysozyme in tears of patients with Graves' ophthalmopathy. *Doc Ophthalmol*. 1989; 72(3-4): 329-334. <https://doi.org/10.1007/BF00153500>
7. Eckstein A.K., Finkenrath A., Heiligenhaus A. et al. Dry eye syndrome in thyroid-associated ophthalmopathy: lacrimal expression of TSH receptor suggests involvement of TSHR-specific autoantibodies. *Acta Ophthalmol Scand*. 2004; 82(3 Pt 1): 291-297. <https://doi.org/10.1111/j.1395-3907.2004.00268.x>
8. Яценко, О. Ю. Состояние слёзной железы у больных эндокринной офтальмопатией. *Офтальмологические ведомости*. 2012; 5(2): 15-19

9. Versura P., Campos E.C. The ocular surface in thyroid diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2010; 10(5): 486-492. <https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e32833e1749>
10. Потёмкин В.В., Варганова Т.С., Агеева Е.В. Возможности конфокальной микроскопии при заболеваниях глазной поверхности. *Офтальмологические ведомости.* 2017; 10(1): 23-30. <https://doi.org/10.17816/OV1023-30>
11. Villani, E., Viola, F., Sala, R., et al. Corneal Involvement in Graves' Orbitopathy: An In Vivo Confocal Study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2010; 51(9): 4574. <https://doi.org/10.1167/iovs.10-538>
12. Wei Y.H., Chen W.L., Hu F.R., Liao S.L. In vivo confocal microscopy of bulbar conjunctiva in patients with Graves' ophthalmopathy. *J Formos Med Assoc.* 2015; 114(10): 965-972. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2013.10.003>.
13. Wu L.Q., Mou P., Chen Z.Y., et al. Altered Corneal Nerves in Chinese Thyroid-Associated Ophthalmopathy Patients Observed by In Vivo Confocal Microscopy. *Med Sci Monit.* 2019; 25: 1024-1031. <https://doi.org/10.12659/MSM.912310>
14. Ben Simon G.J., Mansury A.M., Schwarcz R.M., et al. Transconjunctival Muller muscle recession with levator disinsertion for correction of eyelid retraction associated with thyroid-related orbitopathy. *Am. J. Ophthalmol.* 2005. 140(1): 94–99. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2005.02.034>
15. Carreira A.R., Rodrigues-Barros S., Moraes F., et al. Impact of Graves Disease on Ocular Surface and Corneal Epithelial Thickness in Patients With and Without Graves Orbitopathy. *Cornea.* 2022; 41(4): 443-449. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000002753>
16. Kocabeyoglu S., Mocan M.C., Cevik Y., Irkec M. Ocular Surface Alterations and In Vivo Confocal Microscopic Features of Corneas in Patients With Newly Diagnosed Graves' Disease. *Cornea.* 2015; 34(7): 745-749. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000426>

17. George J.L., Tercero M.E., Angioï-Duprez K., Maalouf T. Risk of dry eye after mullerectomy via the posterior conjunctival approach for thyroid-related upper eyelid retraction. *Orbit*. 2002; 21(1): 19-25. <https://doi.org/10.1076/orbi.21.1.19.2602>
18. Gonçalves A.C.P., Nogueira T., Gonçalves A.C.A .et al. A Comparative Study of Full-Thickness Blepharotomy Versus Transconjunctival Eyelid Lengthening in the Correction of Upper Eyelid Retraction in Graves' Orbitopathy. *Aesthetic Plast Surg*. 2018; 42(1): 215-223. <https://doi.org/10.1007/s00266-017-0978-9>
19. Л. К. Аникина, С. Ю. Астахов, В. В. Потемкин с соавт. Как изменяется состояние глазной поверхности после хирургического лечения ретракции верхнего века при эндокринной офтальмопатии. *Медлайн.ру*. 2023; 24: 1418-1437. URL <https://www.medline.ru/public/art/tom24/art95.html> (дата обращения 25.04.2024)

References

1. Bartley G.B., Fatourechhi V., Kadrmas E.F., et al. Long-term follow-up of Graves ophthalmopathy in an incidence cohort. *Ophthalmology*. 1996; 103(6): 958-962. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(96\)30579-4](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(96)30579-4)
2. Brovkina A.F., Steshenko O.N., Zhukova O.D. Dry eye syndrome in thyroid-associated ophthalmopathy. *Ophthalmology in Russia*. 2014; 11(4): 26-31. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2014-4-26-31> (In Russian)
3. Safonova T.N., Grusha Ya.O., Fedorov A.A., Ismailova D.S. Dry eye and severe keratopathy in patients with endocrine ophthalmopathy. *The Doctor*. 2009; 3: 72-76 (in Russian)
4. Gilbard J.P., Farris R.L. Ocular surface drying and tear film osmolarity in thyroid eye disease. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1983; 61(1): 108-116. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.1983.tb01401.x>
5. Brovkina A.F., Moslekhi Sh.Kh. Dry eye syndrome in patients with endocrine ophtalmopathy. *Ophthalmology Journal*. 2008; 1(4): 29–35.

(in Russian)

6. Khalil H.A., De Keizer R.J., Bodelier V.M., Kijlstra A. Secretory IgA and lysozyme in tears of patients with Graves' ophthalmopathy. *Doc Ophthalmol.* 1989; 72(3-4): 329-334. <https://doi.org/10.1007/BF00153500>
7. Eckstein A.K., Finkenrath A., Heiligenhaus A. et al. Dry eye syndrome in thyroid-associated ophthalmopathy: lacrimal expression of TSH receptor suggests involvement of TSHR-specific autoantibodies. *Acta Ophthalmol Scand.* 2004; 82(3 Pt 1): 291-297. <https://doi.org/10.1111/j.1395-3907.2004.00268.x>
8. Yatzenko O.Yu. Lacrimal gland state in patients with endocrine ophthalmopathy. *Ophthalmology Reports.* 2012; 5(2): 15–19. (in Russian)
9. Versura P., Campos E.C. The ocular surface in thyroid diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2010; 10(5): 486-492. <https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e32833e1749>
10. Potemkin V.V., Varganova T.S., Ageeva E.V. Confocal microscopy in ocular surface disease. *Ophthalmology Reports.* 2017; 10(1): 23-30. <https://doi.org/10.17816/OV1023-30> (in Russian)
11. Villani, E., Viola, F., Sala, R., et al. Corneal Involvement in Graves' Orbitopathy: An In Vivo Confocal Study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2010; 51(9): 4574. <https://doi.org/10.1167/iovs.10-538>
12. Wei Y.H., Chen W.L., Hu F.R., Liao S.L. In vivo confocal microscopy of bulbar conjunctiva in patients with Graves' ophthalmopathy. *J Formos Med Assoc.* 2015; 114(10): 965-972. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2013.10.003>.
13. Wu L.Q., Mou P., Chen Z.Y., et al. Altered Corneal Nerves in Chinese Thyroid-Associated Ophthalmopathy Patients Observed by In Vivo Confocal Microscopy. *Med Sci Monit.* 2019; 25: 1024-1031. <https://doi.org/10.12659/MSM.912310>
14. Ben Simon G.J., Mansury A.M., Schwarcz R.M., et al. Transconjunctival Muller muscle recession with levator disinsertion for correction of eyelid

- retraction associated with thyroid-related orbitopathy. *Am. J. Ophthalmol.* 2005. 140(1): 94–99. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2005.02.034>
15. Carreira A.R., Rodrigues-Barros S., Moraes F., et al. Impact of Graves Disease on Ocular Surface and Corneal Epithelial Thickness in Patients With and Without Graves Orbitopathy. *Cornea.* 2022; 41(4): 443-449. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000002753>
16. Kocabeyoglu S., Mocan M.C., Cevik Y., Irkeç M. Ocular Surface Alterations and In Vivo Confocal Microscopic Features of Corneas in Patients With Newly Diagnosed Graves' Disease. *Cornea.* 2015; 34(7): 745-749. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000426>
17. George J.L., Tercero M.E., Angioï-Duprez K., Maalouf T. Risk of dry eye after mullerectomy via the posterior conjunctival approach for thyroid-related upper eyelid retraction. *Orbit.* 2002; 21(1): 19-25. <https://doi.org/10.1076/orbi.21.1.19.2602>
18. Gonçalves A.C.P., Nogueira T., Gonçalves A.C.A .et al. A Comparative Study of Full-Thickness Blepharotomy Versus Transconjunctival Eyelid Lengthening in the Correction of Upper Eyelid Retraction in Graves' Orbitopathy. *Aesthetic Plast Surg.* 2018; 42(1): 215-223. <https://doi.org/10.1007/s00266-017-0978-9>
19. Anikina L.K., Astakhov S.Yu., Potemkin V.V. et al. Does the ocular surface change after surgical treatment of thyroid eye disease associated upper eyelid retraction . *Medline.ru.* 2023; 24(2): 1418-1437. (in Russian). URL <https://www.medline.ru/public/art/tom24/art95.html>